

Title	高圧酸素環境の造精機能におよぼす影響
Author(s)	原田, 卓
Citation	泌尿器科紀要 (1970), 16(2): 78-85
Issue Date	1970-02
URL	http://hdl.handle.net/2433/121091
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

高圧酸素環境の造精機能におよぼす影響

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

原 田 卓

TESTICULAR RESPONSES OF RATS UNDER CYCLICAL
INTERMITTENT OXYGEN HYPERPRESSURE

Takashi HARADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. T. Katō, M. D.)*

Oxygen toxicity problem has been much discussed but real causative factors are still unknown. Histological and cytochemical studies on effects of oxygen under ambient pressure, 3.5 ATA, abs., with Wistar strain male rats, focused on changes of gonadotropic organs, were accomplished. Results were as follows. Premature young rats were more influenced by pure oxygen than adult group and ensured physical retardation. Reduced succinylcholine dehydrogenase activities were observed in both kidneys and testes after a series of intermittent exposure to OHP. However, histological changes were little except emphysematous lungs by autopsies. Some possibilities are discussed in this article that hypoplasia of testicular germ cells would be caused by vasoconstrictive effect at increased pO_2 environment.

緒 言

酸素中毒の発生に内分泌系が何らかの役割を果たしていることは諸家の指摘するところであるが、具体的には高圧酸素環境が生体の内分泌系にどのような変化を与えるのかについてまだじゅうぶんな知見を得るに至っていない。しかし下垂体摘除ラットにおいて高圧酸素環境（以下OHPと略す）下における血中コルチコステロン量の低下が認められ、ヒトにおいても血中コルチゾール値の低下および尿中カテコールアミン減少が報告されている¹⁾。したがって持続的OHPがsympatho-adrenalおよびadrenocorticalに抑制的にはたらくことが予想される。さらに内分泌系が抑制された状態ではその支配下にある器官も何らかの影響をうけるものと考えられる。すでに0.5~1.0ATA, O_2 連続負荷を与えた場合、ラットの造精機能にはほとんどその影響をうけないことが報告されている²⁾が、さらに高圧環境下における変化については

その報告を見ない。そこで心肺機能に非可逆的变化を与えない限界に近いOHPにおける造精機能に与える影響を見いだすべく以下の実験を行なった。

対象および方法

Wistar系雄ラット10匹を1群とし、体重80~140g生後約3週幼若ラットおよび体重320g以上生後約3カ月の成熟ラットと対照群ラットとを対象とした。

まず実験1としてFig.1に示すような加圧ダイアグラムのもとに2.0ATA, O_2 30分負荷を毎週2回、5週間連続して繰返し加えた。実験装置はFig.2,3に示すようなSS型実験用高圧酸素チェンバーを用い、100% O_2 を高圧ポンプより減圧弁および流量計を介してチェンバー内へ供給し所定の圧力に達するまで加圧した。100% O_2 を実験動物に吸入させるため、実験開始前にあらかじめチェンバー内を O_2 によってwash outし、実験中は500ml/minの O_2 を連続して流すとともにチェンバー内にソーダライムを挿入して CO_2 の蓄積を防止した。加圧による温度上昇は2~4°Cの範囲内であったが、実験条件をできるだけ一定にする

Diagram of exposure to OHP

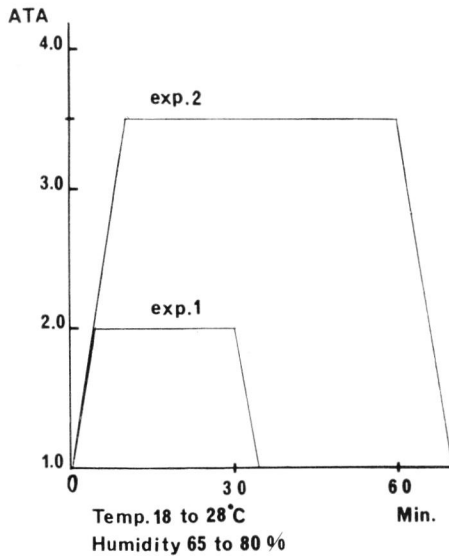


Fig. 1

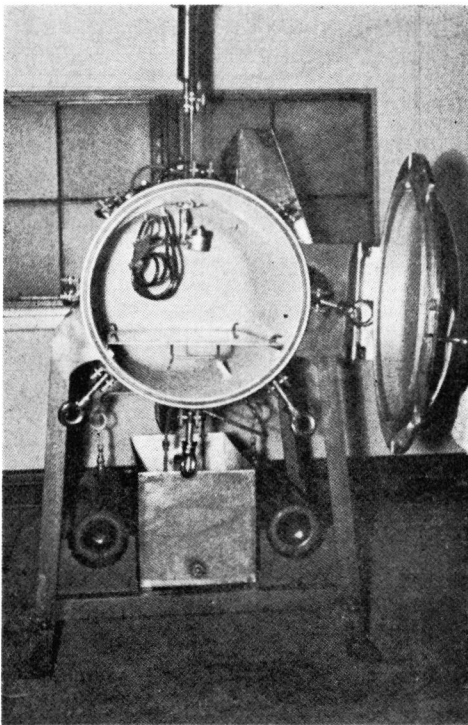


Fig. 2 高圧酸素実験装置外観

ため、夏季はチェンバー外循環装置によって冷却し、冬季には温湯を流す等の方法で 18~28°C の温度範囲になるように調節した。湿度については静電気に起因する発火事故防止のため相対湿度を70%前後になるよ

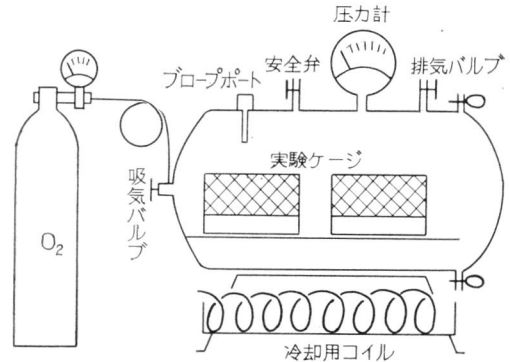


Fig. 3 実験装置

う維持した。また規定圧力に達するまでの加圧時間は10分とし、減圧のさいには平圧(1ATA)にもどるまでを5分として高圧下の時間が30分となるように操作した³⁾。

実験1終了後、実験2として Fig.1 に示した加圧ダイアグラムで体重 80 g 以下の幼若ラット 10 匹を対象として、3.5ATA, O₂ 60分のくりかえし間欠的負荷(cyclical intermittent exposure)を1週間に2回加え、5週間にわたって合計10回の OHP 負荷を行なった。各週に体重測定を行ない、成長におよぼす影響も観察した。以上の負荷実験終了後直ちにラットを屠殺し組織学的および組織化学的検索を行なった。方法は HE 染色による観察とともに OHP 負荷後直ちに摘出した臓器について組織化学的観察を行なった。microtome-cryostat model CTD (International Equipment Co.) によって凍結切片を作成し、Nachlas et al.⁴⁾ の方法に従ってコハク酸脱水素酵素 (SDH), グルコース 6 磷酸脱水素酵素 (G6PDH) 活性を観察した。

結 果

実験1は Wistar 系ラットの OHP に対する耐性をおもに観察する目的で行なった。5週間合計10回の OHP 負荷終了時の平均体重は成熟群のそれに比較して幼若群に変化が著しく、後者の体重は対照群より減少している (Table 1 参照)。これは何らかの機転で OHP がラット発育を阻害したものと考えられる。しかし成熟ラットにおいては対照群との体重差は少なく、比較的 OHP の影響をうけにくいことが判明した。組織学的検討を加えた各臓器(脳下垂体、副腎、脾臓、前立腺、睪丸および肺)のうち変化を認めたものは、実験期間中に死亡した症例に見られた肺の炎症性変化のみであった。したがって 2ATA, O₂ 30分間負

Table 1

Exp. 1	average B.W.,	histological change
Group A ; younger male rat (Initial B.W. \leq 140gm)	240	(-)
Control A ; "	250	*
Group B ; older male rat (Initial B.W. \geq 320gm)	432	(-)
Control B ; "	450	*

荷によって幼若ラットは成長の阻害をうけるが、気圧外傷 (barotrauma) をふくめて組織学的検索で認める変化をうけないことが知られた。

以上の結果等を考慮して、ラットの週2回くりかえし間欠的 OHP 負荷に耐えうる限界を 4ATA, O₂ 60

分間と考えたが、実験時の温度上昇その他の条件も加味して実験2における負荷条件を 3.5ATA, O₂ 60分と設定した。

実験2は幼若ラットのみを対象として上述の OHP 負荷を与えたが、Table 2 に示すように実験終了時の

Table 2

Exp. 2	average B.W.	histological change
Group C ; younger male rat (Initial B.W. \leq 80)	250	(\pm)
Control C ; "	261	*

平均体重は 250g であり、対照群のそれより 10g 以上の減少が認められる。これは実験1における結果とも一致する。平均体重の推移を対照群のそれと比較してみると Fig. 4 のように実験開始後約 2 週間経過する

と平均体重の差は明らかとなり、時間とともにこの体重差の増大する傾向が認められる。実験群ラット10匹のうち2匹は肺炎を併発して2週間目に死亡したが、対照群には実験終了まで異常はなかった。

実験終了時の体内各臓器の重量を測定した結果を Table 3 に示す。すなわち、平均重量のほか、臓器重量を体重によって除した値 relative body weight によって各臓器の対比重量をくらべると、副腎の重量には互いに有意差なく、睪丸重量は実験群の対比重量が重いことが観察された。腎臓はむしろ実験群のほうが軽い。これらの臓器は左右ともに区別せずに平均重量を求めて Table 3 に示した。

つぎに組織学的所見は、Photo. 2 に示すような肺胞壁の肥厚が種々の程度差はあってもほぼ全例に認められた。OHP と溶血との関係⁹⁾ も考慮して脾臓についても検索したが特に所見を認めなかった。精巣所見では1症例に Photo. 4 に示すような精巣 germ cell hypoplasia が認められた。Leydig の間質細胞には特に著変を認めないが、Sertoli 細胞は著しく減少しているのが観察される。しかし実験群の残りの個体にはこのような変化を認めなかった。また脳下垂体 (Photo. 1) および副腎においても特に変化を認めなかった。

副腎、腎および精巣について組織化学的検索を行なった結果は、対照例の SDH 活性を Photo. 5, 9, 11

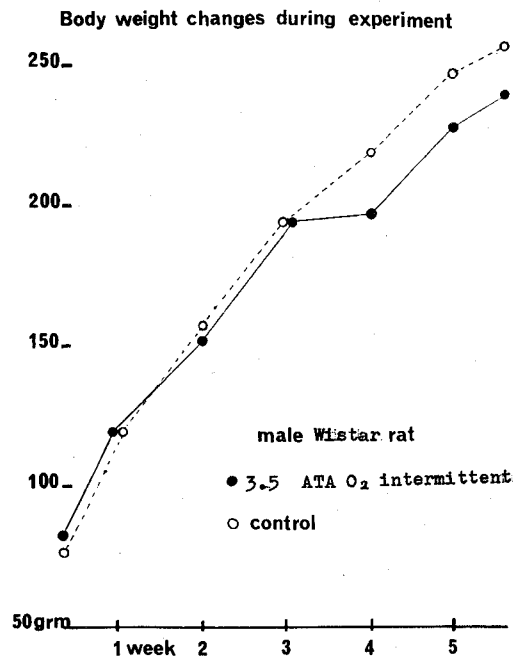


Fig. 4

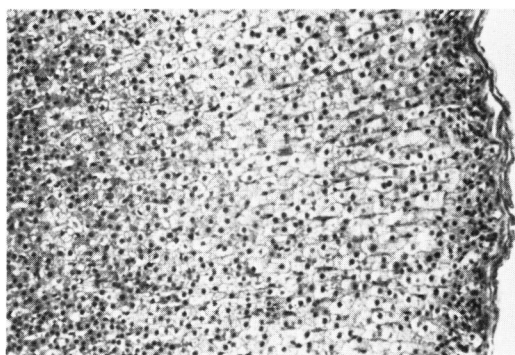


Photo. 1 OHP 負荷後脳下垂体 (H-E)

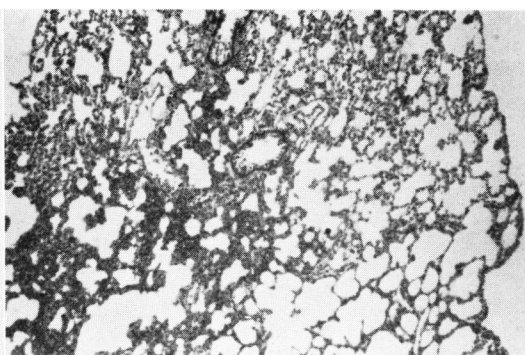


Photo. 2 OHP 負荷後肺所見 (H-E)



Photo. 3 OHP 負荷後著変を認めない精巣 (H-E)

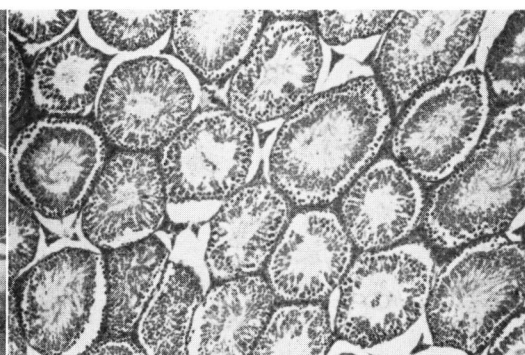


Photo. 4 OHP 負荷後精巣 germ cell hypoplasia の認められたもの (H-E).



Photo. 5 精巣 SDH 活性対照例

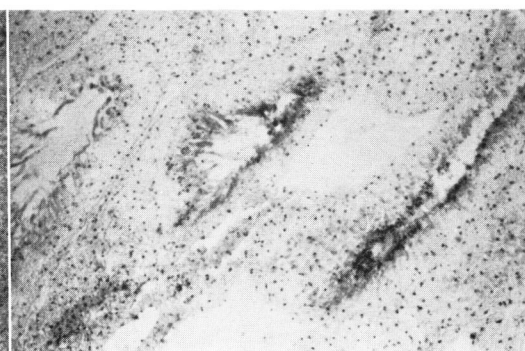


Photo. 6 精巣 SDH 活性 OHP 負荷後 (実験 2)



Photo. 7 精巣 G6PDH 活性対照例

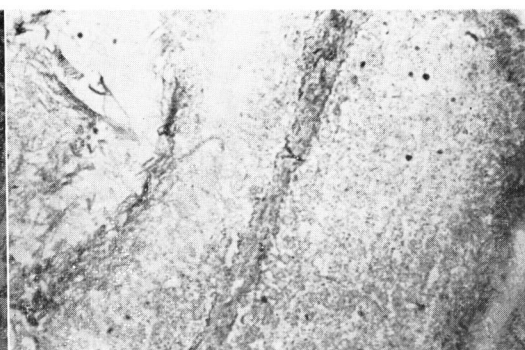


Photo. 8 精巣 G6PDH 活性 OHP 負荷後 (実験 2)

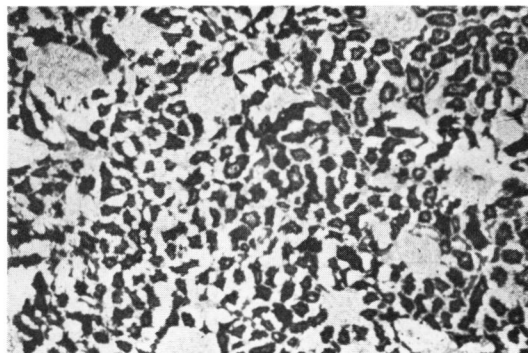


Photo. 9 腎 SDH 活性対照例



Photo. 10 腎 SDH 活性 OHP 負荷後(実験2)

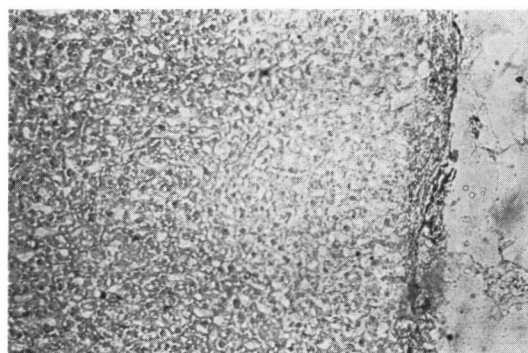


Photo. 11 副腎 SDH 活性対照例

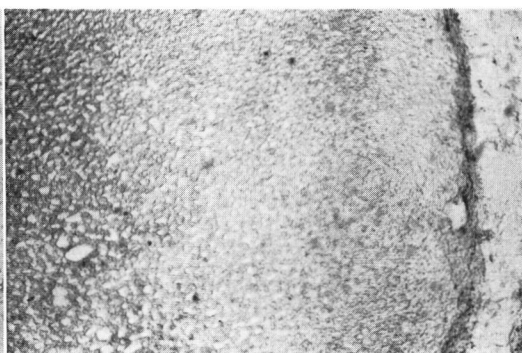


Photo. 12 副腎 SDH 活性 OHP 負荷後(実験2)

Table 3

Exp. 2		
average organ weight	OHP exposed	Control
whole body weight	250g±25.1	261g±9.0(*)
adrenals	18mg±3.4	19mg±3.8
testes	1226mg±387.0	1090mg±132.9
kidneys	963mg±148.7	1117mg±53.0
relative organ weight		
adrenals	$0.07 \cdot 10^{-3}$	$0.07 \cdot 10^{-3}$
testes	$4.90 \cdot 10^{-3}$	$4.17 \cdot 10^{-3}$
kidneys	$3.85 \cdot 10^{-3}$	$4.24 \cdot 10^{-3}$

(*) $|t| = 0.828 < t_{12}(0.05) = 2.179$ したがって有意差ならず。

に示す。通常 SDH 活性は精巣においては間質細胞に活性が高い。また腎においては Photo. 9 に示すように腎尿細管に活性が高く糸球体には活性を認めない。OHP 負荷後においては Photo. 6 のように精巣での活性は間質細胞において低下し、むしろ seminiferous tubules 内腔の精細胞において高まっているように見える。腎においても Photo. 10 に見られるように尿細管における SDH 活性は著しく低下している。G6PDH 活性についても OHP 負荷後には精巣間質細胞に多少の活性を認めるのみで全体として活性低

下が生ずる。

しかし同時に腎においては対照群と著しい差を認めなかった。

考 按

生体を OHP 環境におくと動脈血 pO_2 の上昇を見、ひいては組織内 pO_2 濃度の上昇をきたすが、過剰の酸素が与えられた場合、生体組織にとってむしろ毒性を示す。したがって生体防御反応のひとつとして、余分な酸素を組織内

に取り入れぬように血管の収縮，末梢循環血液量の減少をきたすことが知られている⁶⁾。精巣に至る動脈にも当然同様な変化が生ずるものと思われる。今回の実験の結果，一部の個体に精巣の Sertoil 細胞の減少，germ cell hypoplasia が認められたが，その原因の一部をこれらに求めるのが妥当かも知れない¹⁸⁾。しか

し同一実験群のほかの個体には著明な変化を認めなかったので OHP の影響と結論することはできない。

そこで OHP の呼吸生理についても若干の考察を行なうと，100%O₂ を 4ATA までの圧力下に呼吸した場合の動静脈血 pO₂ および O₂ Vol. % の理論値を示したのが Fig. 5 のようになる⁷⁾。今回の実験の場合 Dalton の法則によ

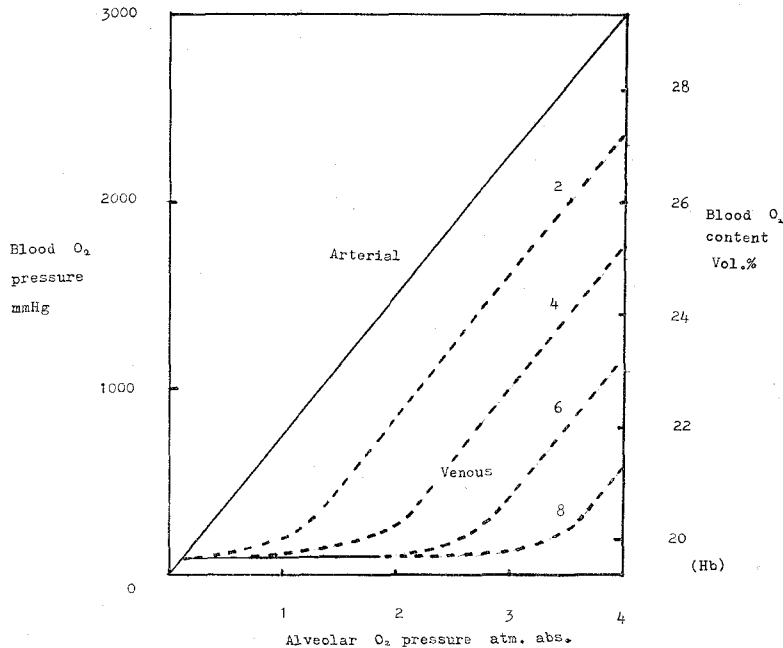


Fig. 5 OHP による血中の O₂ 変化 (Lanphier 1964)⁷⁾

り，

$$pO_2 = 760 \times 3.5(\text{ATA}) = 2660 \text{ mmHg}$$

しかし実際には水蒸気圧，CO₂ 分圧，が加わるために pO₂ ≒ 2500 mmHg 程度も考えられる。

また，OHP においてはおもに呼吸抵抗の増大のために肺換気の減少が生じ，末梢血管抵抗の増大に起因する体内各臓器の循環血液量減少も加わるから実際の組織内 pO₂ は肺胞におけるそれよりも低いものと予想される。さらに組織呼吸そのものも，OHP によって解糖系が抑制されるため低下するものと考えられる。いずれにしても，これらの現象は高濃度の O₂ に対する防御機転と考えられる。

つぎに酸素中毒そのものは，生体が吸入する pO₂ と暴露時間とがおもに関係するが慢性およ

び急性中毒に大別される⁸⁾。

(i) 慢性酸素中毒は 500～1000 mmHg の pO₂ に長時間暴露したときに見られ，呼吸器系の症状を主徴とするもので“Lorrain-Smith 効果”と呼ばれるが，肺，気管支の充血，浮腫等の炎症性変化を認める。しかし新生児に長時間純酸素を吸入させる結果生じる水晶体線維形成 (retro-lental fibroplasia) もこの範ちゅうにはいるものである。

(ii) 急性酸素中毒は 1500 mmHg 以上の pO₂ に暴露したとき短時間に発生し，中枢神経系症状を主徴とするもので“Paul-Bert 効果”といわれ，温血動物にのみ痙攣発作を認め，高等動物ほど発症がすみやかであるといわれる。

これらの酸素中毒の発生機序についてはまだ

定説を得ない状態と思われるが、組織内 CO_2 蓄積、脳血管血流の減少^{8,15,16,17)} および組織内 oxygenated free radical の形成⁹⁾ など^{10,18,19)} の諸説をあげることができる。また OHP への暴露がラット副腎皮質の肥大を生じ、下垂体切除または交感神経節遮断剤投与が酸素による肺損傷防止に有効である^{11,12)} ことから内分泌系におよぼす影響も等閑視できない。

本実験での、くりかえし間欠的 OHP 負荷に耐えうる限界を見る予備実験では 4ATA 180 分以上の負荷を与える場合、全例が肺浮腫様の状態を示して死亡した。これらもいちおう慢性酸素中毒をきたしたものと考えられるが、内分泌系の生化学的検査とあわせて、こんご検討すべき問題と考えられる。

造精機能に対する OHP の影響については前述のごとく 0.5~1.0ATA, O_2 28 日間負荷を行なった場合、ラットの精巣に変化を認めなかったとする報告²⁾ があり、また 1.5ATA, O_2 24 時間暴露によって変化を認めなかったという報告¹⁴⁾ も見られる。実際ヒトの場合についても APOLLO 宇宙計画において生命維持装置に約 1/3ATA, O_2 を使用しており短時日の使用は問題にならないものと思われる。しかし 3.5ATA, O_2 長時間負荷は生理的限界をはるかに越えたものであり、組織化学的に造精器官における脱水素酵素の変化をも認めることができたものと思われる。むしろこれらの結果が直接ヒトに対する OHP の biological reaction と同一と考えるのは早計であろう²⁰⁾。

結 語

各群10匹からなる雄性 Wistar 系ラットについて幼若群および成熟群からなる実験群と対照群をえらび、実験群を、くりかえし間欠的 (cyclical intermittent) 高圧酸素環境に一定時間暴露した。実験1では 2ATA, O_2 30分負荷10回、また実験2においては 3.5ATA, O_2 60分負荷10回を加えた。実験中の体重の経時的変化を観察するとともに、実験終了後、体内臓器重量を測定した。摘出臓器について組織学的および組織化学的变化を検討した。

1. 一定の OHP 環境への暴露によってうけ

る影響は幼若ラットにおいて著しい。

2. OHP が幼若ラットの発育阻害因子のひとつとなるが OHP 負荷が幼若ラットに stress として作用するものと思われる。

3. 精巣における SDH および G6PDH 活性は OHP によって低下するが、腎においては SDH 活性のほうが OHP によってより低下した。

4. 組織学的変化は肺において著明で、肺気腫と考えられる所見が軽度の変化を含めると実験2のほぼ全例に認められた。実験2の一部の個体に精巣の germ cell hypoplasia を認めたが、幼若ラットの造精器官の発育に、OHP が何らかの抑制作用をおよぼした可能性も考えられる。

稿をおえるにあたり、実験を行なううえで種々のご便宜をいただいた京大高圧酸素治療室、京大第二外科久山健講師、文献調査にご協力いただいた防衛庁航空技術部山脇二佐の各氏に謝意を表するとともに直接研究指導をいただいた加藤篤二教授、吉田修講師はじめご協力いただいた研究室諸氏に感謝します。なお、本論文の要旨は第3回日本高気圧環境医学会総会および第50回日本泌尿器科学会関西地方会において著者が発表した。本実験の一部は藤原記念財団よりのご助力によって行なわれたことを記す。

文 献

- 1) Hale, H. B., et al. : Aerospace Med., 35 : 449, 1964.
- 2) Brooksby, G. A., et al. : Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine; National Research Council, Published by National Research Council National Academy of Science, Washington, D. C., 1966.
- 3) U. S. Navy Diving Manual, Part I, Navy Department, United States of America, Published by U. S. Government Printing Office, Washington D. C., 1959.
- 4) 岡本耕造・ほか：顕微鏡的組織化学，第3版，医学書院，1965.
- 5) Gerschman, R. et al. : Amer. J. Physiol., 192 : 563, 1958.
- 6) Renie, D. W., et al., : J. Appl. Physiol., 19 : 1095, 1964.

- 7) Lanphier, E. H. : Clinical Application of Hyperbaric Oxygenation, p.277, Elsevier Publishing Company, 1954.
- 8) 笹本 浩・ほか：医科器械学雑誌, **36** : 832, 1966.
- 9) Gerschman, R., et al. : Science, **119** : 623, 1954.
- 10) Chance, B., et al. : Nature, **4981** : 257, 1965.
- 11) Gerschman, R., et al. : Amer. J. Physiol., **178** : 346, 1954.
- 12) Taylor, D. W. : J. Physiol., **140** : 23, 1958.
- 13) Bean, J.W. : Proceedings of The Under-water Physiology Symposium edit. by Goff, L. G., National Research Council National Academy of Science, Washington, D. C., 1955.
- 14) 前川久太郎・ほか：東京医大雑誌, **24** : 507, 1968.
- 15) 梨本一郎：医学のあゆみ, **63** : 57, 1967.
- 16) Pittinger, C. B. : Hyperbaric Oxygenation, p. 113, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1966.
- 17) Bean, J. W., et al., : Amer. J. Physiol., **180** : 438, 1955.
- 18) 加藤篤二：泌尿紀要, **6** : 747, 1960.
- 19) Haugaard, N. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **177** : 736, 1965.
- 20) 久山 健：医学のあゆみ, **70** : 307, 1969.

(1969年12月3日受付)